FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 N°

566

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

COURTHIEU Françoise

Externe des Hôpitaux de Paris.

Née le 16 Juillet 1934, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

UNE CURIEUSE MALFORMATION CONGÉNITALE (appendice caudal) CHEZ UN NOURRISSON ATTEINT DE SYNDROME DE KLINEFELTER.

Président : Mr. Julien MARIE, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

COURTHIEU Françoise

Externe des Hôpitaux de Paris.

Née le 16 Juillet 1934, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

UNE CURIEUSE MALFORMATION CONGÉNITALE (appendice caudal) CHEZ UN NOURRISSON ATTEINT DE SYNDROME DE KLINEFELTER.

Président : Mr. Julien MARIE, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.), LELONG (M.), LEVY (Melle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

PROFESSEURS :

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
- à titre personnel	CABROL (Ch.)
- - -	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
- à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
- - -	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	DESGREZ (P.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
- à titre personnel	CARTIER (P.)
- - -	DREYFUS (J.-Cl.)

MM.

Biologie médicale, à titre personnel ... BOURLIERE (F.)
- - - - ... HARTMANN (L.)
Biophysique médicale ... BUGNARD (L.)
- - ... DJOURNO (A.)
- - ... DOGNON (A.)
- à titre personnel ... KELLERSHOHN (L.)
- - - ... GOUGEROT (L.)
- - - ... ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale ... MATHE (G.)
Génétique fondamentale ... LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie ... COUJARD (R.)
- - ... TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- à titre personnel ... RACADOT (J.)
Microbiologie ... FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie ... TOURNIER (P.)
- à titre personnel ... BARBIER (P.)
Parasitologie ... LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée ... MERKLEN (F.-P.)
- à titre personnel ... LOEPER (J.)
Pharmacologie ... BOISSIER (J.-R.)
- ... LECHAT (P.)
Physiologie ... BARGETON (D.)
- ... MALMEJAC (J.)
- ... PARROT (J.)
- à titre personnel ... DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports ... SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1°- MÉDECINE

Biologie médicale ... FAUVERT (R.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie ... COURY (Ch.)
Hygiène et médecine préventive ... BOYER (J.)
Médecine du Travail ... DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie ... DEROBERT (L.)
Pathologie exotique ... BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale ... BUGE (A.)
- - ... BRICAIRE (H.)

MM.

Pathologie médicale ..... CORNET (A.)
- - ..... HOUSSET (E.)
- - ..... LAROCHE (Cl.)
- à titre personnel ..... AZERAD (E.)
- - - ..... BOUR (H.)
- - - ..... BROCARD (H.)
- - - ..... CAROLI (J.)
- - - ..... FACQUET (J.)
- - - ..... LAMBLING (A.)
- - - ..... LAUNAY (Cl.)
- - - ..... PAYET (M.)
- - - ..... PERRAULT (M.)
- - - ..... SIGUIER (F.)
- - - ..... WORMS (R.)
- - - ..... BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire ..... TURIAF (J.)
Pathologie & Thérapeutique générales ..... MAURICE (P.)
Thérapeutique ..... LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée ..... MARCHE (J.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut) ..... LENEGRE (J.)
- - (Broussais) ..... SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis) ..... DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..... DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P.)
- à titre personnel ..... BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..... DELAY (J.)
- à titre personnel (neuro-psychiatrie) ..... PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..... CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)
- à titre personnel ..... LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... BERNARD (J.)

MM.

Clinique des maladies du sang
à titre personnel (hématol.) ANDRÉ (R.)
- - - - BOUSSER (J.)
- - - - DREYFUS (B.)

Cliniques médicales
(Bicêtre DEPARIS (M.)
(Broussais MILLIEZ (P.)
(Cochin PEQUIGNOT (H.)
(Hôtel-Dieu BARIETY (M.)
(Pitié DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine BOUDIN (G.)
(- CONTE (M.)
(- KOURILSKY (R.)

Clinique médicale propédeutique (Broussais) JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) LEMAIRE (A.)
Clinique et séméiologie médicales (Antoine-Chantin) DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière) BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié) RAMBERT (P.)
- - (Rothschild) WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat) DEBRAY (Ch.)
- à titre personnel GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu) DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker) HAMBURGER (J.)
- à titre personnel RICHET (G.)
- - - CROSNIER (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades) ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau) BRISSAUD (H.)
- à titre personnel LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) THIEFFRY (S.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) LAPLANE (R.)
- à titre personnel POLONOVSKI (Cl.)

MM.

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BROUET (G.)
- à titre personnel ..... KREIS (B.)
- - - ..... MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice ..... GROSSIORD (A.)
Electroradiologie ..... LEDOUX-LEBARD (M.)
- ..... LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale ..... DESGREZ (H.)
- à titre personnel ..... FISCHGOLD (H.)
- - - ..... TUBIANA (M.)
- - - ..... CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière) SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal) GAULTIER (M.)

2°- CHIRURGIE

Anesthésiologie ..... VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G.)
- - ..... KUSS (R.)
- - ..... N...
- à titre personnel ..... RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales ..... MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale ..... MONSAINGEON (A.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy) ..... DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
- à titre personnel ..... BREHANT (J.)

Cliniques chirurgicales .....
(Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
(- ..... BAUMANN (J.)
(Cochin ..... LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
(Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
(Salpêtrière ..... SICARD (A.)
(Tenon ..... OLIVIER (Cl.)

MM.

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) ..... POILLEUX (F.)
- - (Saint-Louis) ..... DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) ..... MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
- - (Foch) ..... PADOVANI (P.)
- - (Beaujon) ..... CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré) ..... JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) ..... FEVRE (M.)
- à titre personnel ..... CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec) ..... MATHEY (J.)
- à titre personnel ..... GAUDARD D'ALLAINES (Cl.de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) ..... HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque) ..... LEPAGE (F.)
- - (Saint-Antoine) ..... MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..... VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)
- à titre personnel ..... LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin) ..... BREGEAT (P.)
- - (Hôtel-Dieu) ..... OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière) ..... CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin) ..... ABOULKER (P.)
- - (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie ..... GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique ..... GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie ..... CHRISTOL (D.)
Bactériologie ..... LE MINOR (L.)

MM.

Biochimie médicale	CARTIER (P.) / GONNARD (P.) / NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) / BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	BLANCHER (G.) / CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	CECCAL (P.) / HADENGUE (A.) / FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) / GREMY (F.) / PELLERIN (P.)
Physiologie	DURAND (J.) / GIRARD (Fr.) / HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

MM.

Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. - PROFESSEURS ASSOCIÉS

MM.

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Conseiller administratif ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine) M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs .....) Mme FORGET (F.),
) Mlles DUMAITRE (P.),
) LAURENT (H.),
) LE NOIR (G.)

Bibliothécaires ..... (Mme CONTET (J.),
(Mlles DUROZOY (M.-F.),
(ROBERGE (D.),
(LE QUANG LINH (G.),
(REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

A MES PARENTS

En témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MA SOEUR, A MON BEAU-FRÈRE

A MON NEVEU

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE,

Monsieur le Professeur Julien MARIE

Professeur de la Clinique de Pédiatrie Sociale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades,

Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien recevoir l'expression de notre profond respect et l'assurance de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a donné durant notre stage d'externe dans son service.

A NOTRE MAÎTRE,

Monsieur le Docteur Georges SEE,

Médecin-Chef du Service de Pédiatrie
de l'Hôpital de Saint-Denis,

Ses directives éclairées et bienveillantes nous ont été très précieuses pour la présentation et la rédaction de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de lui témoigner ici notre reconnaissance pour l'année passée dans son Service qui décida définitivement de notre orientation pédiatrique, et notre profonde gratitude pour l'accueil qu'il nous a toujours réservé.

A Monsieur le Professeur J. LEJEUNE

Officier du Mérite National,

Professeur de Génétique Fondamentale
à la Faculté de Médecine de Paris,

dont les découvertes ont permis
cette étude.

Qu'il veuille bien trouver ici,
dans ce modeste travail, le
témoignage de notre respectueuse
admiration.

A Monsieur le Docteur R. BERGER

Maître de Recherche
au Centre National de la Recherche Scientifique,

Qui nous a guidée avec beaucoup de patience et conseillée dans l'élaboration de ce travail.

Nous le remercions de nous avoir fait bénéficier de sa grande expérience en génétique.

A Monsieur le Professeur F.-P. MERKLEN

Professeur de Pathologie Expérimentale et Comparée
à la Faculté de Médecine de Paris,

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,

Membre de l'Académie de Médecine,

Qui nous a ouvert son Laboratoire de Pathologie Expérimentale et nous a fait découvrir l'immunologie.

Qu'il nous soit permis de lui témoigner notre profonde reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a toujours manifestée.

A NOTRE MAÎTRE,

Monsieur le Professeur A. ROSSIER

Professeur de Pédiatrie
à la Faculté de Médecine de Paris,

Médecin des Hôpitaux de Paris,

Que nous remercions du brillant enseignement qu'il nous a prodigué durant l'année passée dans son Service.

En témoignage de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur R. MOLINE

Assistant de l'Hôpital Saint-Louis,

A qui nous devons de précieuses notions de Dermatologie.

Nous garderons un souvenir ému de la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. BERTHAUX,

A Monsieur le Docteur B. CAILLE,

Médecin des Hôpitaux,

Dont l'enseignement nous a été très précieux.

En témoignage de notre reconnaissance.

A NOS MAÎTRES D'EXTERNAT :

Monsieur le Docteur Raymond BERNARD,
In Memoriam.

Monsieur le Professeur FEVRE

Monsieur le Docteur VIGNALOU

Monsieur le Professeur Agrégé SERINGE

Monsieur le Professeur TURPIN

Monsieur le Docteur G. SEE

Monsieur le Professeur Julien MARIE

Monsieur le Professeur ROSSIER

Monsieur le Docteur HENROT

A TOUS CEUX

qui nous ont aidée,
de près ou de loin,
à l'élaboration de cette thèse,
et en particulier

au Professeur Agrégé B. DUHAMEL

et au Docteur J. SALET

En témoignage de notre gratitude.

UNE CURIEUSE MALFORMATION CONGÉNITALE

(APPENDICE CAUDAL)

CHEZ UN NOURRISSON

ATTEINT DE SYNDROME DE KLINEFELTER.

***

I N T R O D U C T I O N

A l'heure actuelle, où les recherches sur les malformations congénitales sont nombreuses, où les progrès en génétique humaine sont rapides, il nous a paru intéressant de publier le cas d'une malformation congénitale qui, bien que rare, présente la particularité d'être survenue chez un sujet atteint d'une aberration chromosomique.

Nous nous proposons de rapporter le cas d'un nouveau-né présentant une anomalie anatomique congénitale peu fréquente : un appendice caudal. L'examen de son caryotype demandé devant la constatation de quelques anomalies morphologiques de son faciès nous a fait découvrir, à notre grande surprise, qu'il s'agissait d'un syndrome de Klinefelter.

Nous nous posons le problème, outre de l'existence de cet appendice caudal, de ses rapports possibles avec le syndrome de Klinefelter.

Est-ce une simple coïncidence ou a-t-on déjà vu des malformations de cet ordre chez les syndromes de Klinefelter ?

Nous nous proposons, dans ce travail :

- D'exposer les faits cliniques,

- D'analyser les cas d'appendices caudaux retrouvés dans la littérature,

- De tenter de voir, après un rappel embryologique, les problèmes soulevés par la persistance des appendices caudaux.

- Enfin d'étudier les rapports entre cette malformation congénitale et le syndrome de Klinefelter dont est atteint notre petit malade.

OBSERVATION PERSONNELLE

Le 30 Septembre 1967, à 16 h.40, naissait à la Maternité de l'Hôpital Saint-Denis un enfant de sexe masculin, Stéphane P...

Il s'agissait du premier enfant d'une mère âgée de 27 ans.

L'accouchement normal était prématuré, au terme de 8 mois.
L'enfant pesait 2.250 grammes et mesurait 44 centimètres, avait crié immédiatement, l'apgar était à 10.

Il est transféré dans le Service des Prématurés du Docteur SEE, pour être mis en incubateur.

Le jeune enfant, bien que prématuré, semblait normalement constitué avec un anus perforé, des organes génitaux externes normaux, des mains et des pieds normaux, lorsque l'on constate dans la région lombaire une excroissance cutanée qui ne peut mériter que le terme de "queue".

Il existe, en effet, à la jonction lombo-sacrée, para-médiane gauche, une "tumeur" allongée, dont la base est implantée en regard de L_5-S_1.

Cet appendice mesure 3 cm de long, 1 cm environ dans son plus grand diamètre à la partie proximale, et présente un étranglement à la base d'implantation. Sa consistance est ferme et il paraît immobile spontanément, mais parfaitement sensible à la

piqûre et à la pression douloureuse.

L'examen clinique de l'enfant est normal sur le plan viscéral. Bien qu'ayant présenté un léger tirage de courte durée avec cyanose aux lèvres, l'examen pulmonaire montre une respiration satisfaisante avec un murmure vésiculaire bien perçu des deux côtés. La radiographie thoracique sera normale.

L'examen cardiaque montre des bruits normaux et bien frappés ; l'examen abdominal, un foie et une rate normaux pour l'âge de l'enfant.

Sur le plan neurologique, le tonus est normal, le cri est bon, les réflexes archaïques présents, en particulier Moro et grasping. En présence de cette anomalie, un examen particulièrement soigneux des membres inférieurs montre une motilité normale, un tonus normal et une sensibilité normale.

Le diagnostic envisagé d'appendice caudal devant cette excroissance lombo-sacrée demande de s'assurer de l'absence de toute spina-bifida.

Des radiographies face et profil de la colonne dorso-lombo-sacrée sont pratiquées et éliminent le diagnostic de spina-bifida. Les vertèbres sont, à ce niveau, normalement constituées, avec fermeture complète de l'arc postérieur. Les vertèbres sacrées et coccygiennes sous-jacentes sont, par ailleurs, normales en nombre et en forme. On peut affirmer de même que cet appendice est dépourvu de tout squelette osseux et totalement indépendant de la colonne vertébrale.

Le diagnostic d'appendice caudal, anomalie congénitale rarissime, est donc posé, et on envisage son exérèse chirurgicale.

La mère de Stéphane est d'ailleurs très inquiète et honteuse de l'existence de cette "queue" chez son fils. Elle en est très mortifiée et demande son ablation rapide.

Un examen plus soigneux, à la recherche d'anomalies morphologiques, permet de noter l'existence d'un épicanthus, de fentes palpébrales allongées, mais d'obliquité normale, d'oreilles petites, implantées bas, avec un tragus malformé.

Devant ce faciès un peu particulier, un caryotype est demandé, ainsi qu'un examen systématique du corpuscule chromatinien.

Ces examens ont été réalisés au Laboratoire du Professeur LEJEUNE, et ont révélé alors, à notre grande surprise, les résultats suivants :

Tissu examiné : sang

Formule : 47, X X G , G_S

Nombre de cellules examinées : 14

Remarque :

1 cellule 46, X Y

Sexe chromatinien : 11 % des cellules possédant un corpuscule de BARR.

Il s'agit donc d'un syndrome de Klinefelter avec satellites géants d'un G.

Un caryotype a été réalisé alors sur tissu, montrant des résultats concordants :

Formule chromosomique	47, X X Y	46 X Y
Nombre de cellules examinées	19	2

Rien, à l'examen clinique de Stéphane, n'aurait, comme il est habituel chez le nourrisson, fait évoquer le diagnostic de syndrome de Klinefelter.

Nous avons déjà signalé que ses organes génitaux externes étaient normaux : verge normale, testicules en place, scrotum normal.

D'autre part, un bilan radiologique plus complet a permis d'éliminer des malformations osseuses telles qu'on peut en voir dans certains syndromes de Klinefelter.

Sa croissance staturo-pondérale est harmonieuse; après une courte chute de poids, il reprend son poids de naissance au 7ème jour. Il est alors sorti d'incubateur.

Par la suite, sa courbe est régulièrement ascendante ; à sa sortie du Service, à l'âge de 28 jours, le 27 Octobre 1967 :

son poids est de	2.620 grammes
sa taille de	54 centimètres
son périmètre crânien	37 centimètres
son périmètre thoracique	35 centimètres

L'interrogatoire de la mère, âgée de 27 ans, nous révèle qu'il s'agit de son premier enfant.

Elle n'a pas d'antécédents personnels, pathologiques particuliers.

Elle n'a jamais fait de fausse couche ; la grossesse de Stéphane s'est développée normalement, sans heurts ; elle n'a pris en particulier aucun médicament et n'a subi aucun examen radiologique ou physique qui aurait été susceptible d'expliquer cette anomalie lombo-sacrée.

Aucun cas identique n'a été retrouvé dans la famille.

Les parents de Stéphane sont morphologiquement normaux. Ils ne sont pas consanguins.

La découverte du caryotype anormal de Stéphane nous a conduite à étudier celui de ses parents.

Père :

Tissu examiné	sang
Formule chromosomique	46, X Y
Nombre de cellules examinées	16
Sexe chromatinien	0 % des cellules possédant un corpuscule de Barr

Mère :

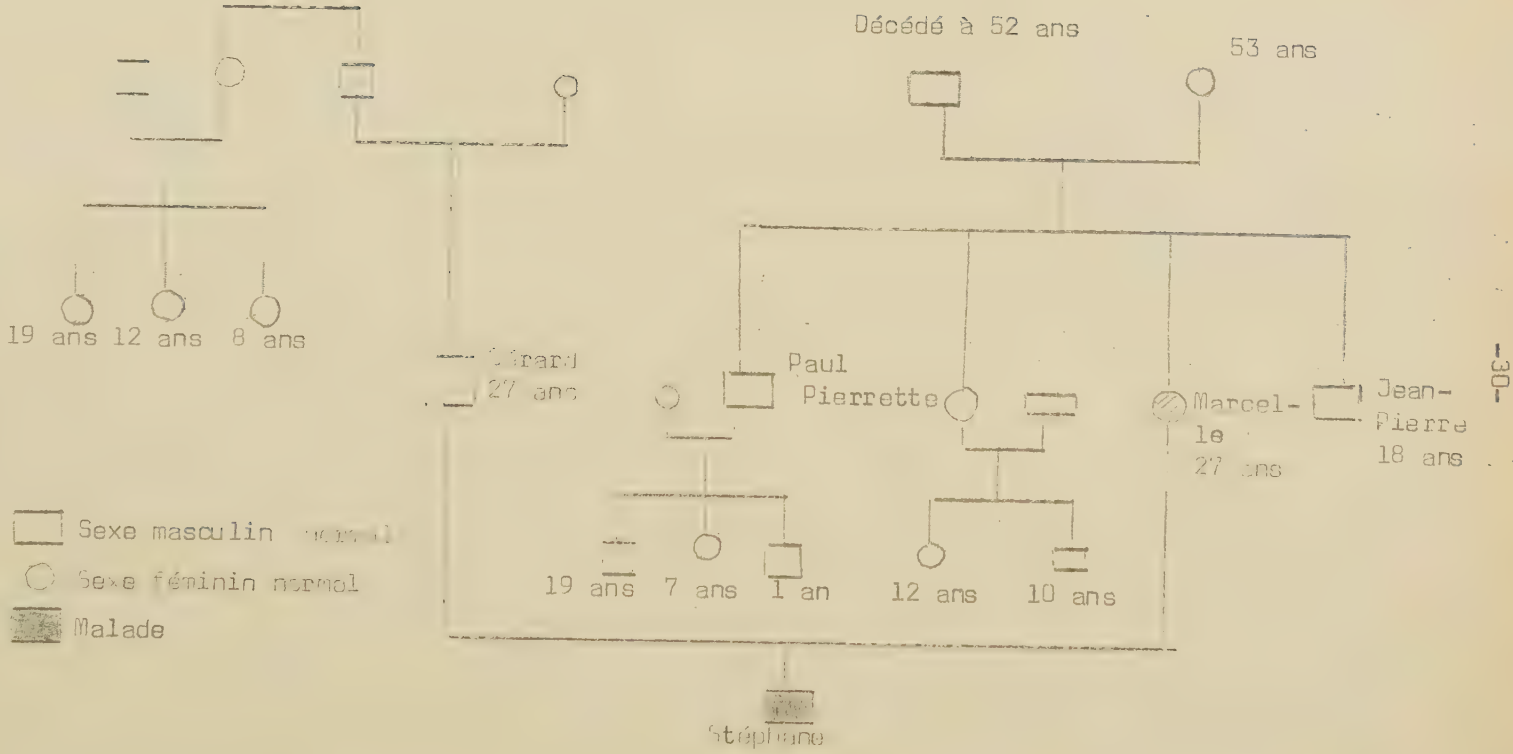
Tissu examiné	sang	
Formule chromosomique	46, X X	47, X X + C
Nombre de cellules examinées	14	1
Sexe chromatinien	20 % des cellules possédant un corpuscule de Barr.	

Le caryotype du père est normal ; celui de la mère présente la même anomalie que son fils : présence d'un gros satellite sur l'un des G.

Nous pouvons donc déduire que cette anomalie chromosomique a été transmise par la mère.

Les résultats seront discutés au chapitre de l'étude chromosomique.

Nous avons tenté de dresser un arbre généalogique de la famille et essayé de rechercher des cas de syndrome de Klinefelter chez les ascendants ou collatéraux de notre petit malade.


Décédé à 52 ans
53 ans
19 ans
12 ans
8 ans
Gérard
27 ans
Paul
Pierrette
Marcel-
le
27 ans
Jean-
Pierre
18 ans
19 ans
7 ans
1 an
12 ans
10 ans
Sexe masculin
Sexe féminin normal
Malade
Stéphane

La mère de Stéphane a deux frères et une soeur.

L'aîné, Paul, n'est certainement pas atteint car, marié, il a trois enfants, dont deux fils : l'un âgé de 15 ans en période pubertaire, l'autre âgé de 1 an. Tous deux apparemment normaux.

La soeur, Pierrette, a un fils de 10 ans morphologiquement normal.

Enfin, le dernier frère, Jean-Pierre, âgé de 18 ans, a eu une puberté normale.

Le père de Stéphane est fils unique ; la soeur de son grand-père n'a que des filles âgées de 19, 12 et 8 ans, qui sont normales.

o o

Sur le plan clinique, on ne retrouve donc chez les sujets de sexe masculin ayant dépassé l'âge de la puberté ni anomalies morphologiques, ni débilité mentale, ni troubles du comportement sexuel pouvant faire suspecter un syndrome de Klinefelter.

On peut, a priori, penser qu'ils ont beaucoup de chance d'être tout à fait normaux.

Chez les sujets n'ayant pas atteint la période pubertaire, bien qu'ils ne présentent pas d'anomalies morphologiques, on ne peut cliniquement infirmer le diagnostic de syndrome de Klinefelter puisque l'on sait qu'à la période infantile, la symptomatologie de celui-ci est estompée.

Malheureusement, ni caryotype ni recherche du corpuscule chromatinien n'ont pu être réalisés chez ces ascendants et collatéraux de Stéphane.

Celui-ci a été opéré le 13 Janvier 1968 par le Docteur DUHAMEL, qui a réalisé l'ablation de l'appendice caudal avec exérèse large de l'angiome

formant la base de celui-ci.

Les suites opératoires ont été sans incident.

L'extrémité distale de l'appendice caudal a été immédiatement adressée au Laboratoire du Professeur LEJEUNE.

Un caryotype, dont nous avons donné ci-dessus les résultats, a été réalisé sur tissu.

La base de l'appendice et la zone angiomateuse ont été confiées au Docteur LE GLAND pour examen anatomo-pathologique.

Examen histologique du Docteur LE GLAND :

"Sur la pièce opératoire qui nous a été communiquée, il restait un petit cylindre mesurant, après fixation, 3 millimètres de diamètre et 7 millimètres de long environ.

"Plusieurs prélèvements transversaux ont été faits, puis la partie basse a été coupée sagittalement, avec la collerette sous-jacente.

"Il existe à la base, sur le pourtour, un hémangiome de type capillaire, siègeant à la fois dans le derme superficiel et l'épiderme.

"L'appendice caudal lui-même est bordé par un épiderme d'aspect histologique semblant normal, tandis que son axe comporte un tissu cellulo-graisseux et conjonctif commun. On y rencontre d'assez nombreuses glandes sudoripares.

"La partie profonde, située dans le prolongement de la protubérance, est riche en filets nerveux et l'on identifie de nombreux corpuscules tactiles.

"Il n'y a pas d'os, pas de cartilage, pas de restes digestifs.

Depuis cette intervention, le jeune Stéphane est bien portant. Il a un développement staturo-

pondéral normal. Son corps est bien proportionné. Il garde naturellement les discrètes anomalies qui avaient attiré notre attention :

Petit épicanthus et anomalies auriculaires avec un pli supérieur horizontal et aplati des deux côtés et un hélix très épais et très bordé.

Ses organes génitaux externes sont normaux, son développement psycho-moteur normal.

De son appendice caudal, il ne garde qu'une discrète cicatrice lombaire peu gênante.

Mais bien qu'apparemment il semble se développer normalement, nous savons combien son avenir génital est compromis puisque nous le savons atteint d'un syndrome de Klinefelter, caractérisé essentiellement par une anomalie constitutionnelle des testicules.

Notre jeune malade pose donc trois problèmes :

- l'existence de l'appendice caudal,

- l'association de cette anomalie congénitale à un syndrome de Klinefelter,

- enfin la présence de satellites sur l'un des chromosomes G.

H I S T O R I Q U E

Les premières publications d'appendices caudaux dans la littérature mondiale remontent à la deuxième partie du XIXème siècle.

Pourtant, dès la plus haute Antiquité, il semble que les hommes aient été persuadés de l'existence d'"hommes à queue". Quelques peintures égyptiennes représentent des esclaves noirs dont la peau de bête qui ceint les reins laisse deviner l'existence d'une queue.

PLINE rapporte des cas connus dans certaines contrées des Indes. PTOLEMEE affirme plus tard que des hommes naissent communément avec des queues.

Saint-Augustin lui-même nous donne une description d'un satyre rencontré sur les ruines de Carthage, où il battit Hippone. Quelle était la nature de cet être, un anthropoïde peut-être ?

PAUSANIAS insiste sur le caractère des habitants de certaines îles de l'Océan, les Satyrides, lesquels particulièrement féroces étaient porteurs d'une longue queue.

Plus d'une fois les explorateurs des siècles précédents signalent leur rencontre avec des peuples pourvus d'un appendice caudal. Les premiers Portugais stupéfient leurs contemporains en affirmant avoir vu des tribus en Afrique Orientale qui n'avaient rien à envier aux singes.

Des historiens remarquables font de même en citant des cas rapportés d'autrès parties de l'Afrique, de l'Amérique du Sud et de l'Océanie. Il est bien difficile de savoir quelle est la part véridique de ces faits.

Il est intéressant de noter que la signification donnée à ces appendices caudaux a été diversement interprétée :

Parfois, il peut s'agir d'une distinction du plus haut degré, marque d'une descente divine comme dans la tribu Rajpoot en Inde, citée par James TODD.

Parfois,au contraire, c'est un signe de dégradation et même de déchéance.

La première publication remarquable est celle de BARTELS, en 1884. Cet auteur regroupe 126 cas provenant de parties très diverses du monde puisqu'il s'agit tout autant de l'Amérique du Sud, de l'Asie, de l'Afrique que de l'Europe de l'Ouest. Il les divise ainsi en 5 catégories :

1°- vraies queues caractérisées par la présence de vertèbres bien distinctes les unes des autres, dont le nombre est supérieur au chiffre normal. Elles pourraient s'expliquer pour BARTELS, soit par atavisme, soit par multiplication des vertèbres coccygiennes.

2°- queues rudimentaires sans contenu osseux, courtes. Il pense qu'elles sont dues à un arrêt de développement et représentent la forme normale de l'embryon de la 3ème semaine au 3ème mois de la vie foetale.

3°- queues sessiles à forme triangulaire, adhérentes par leur face inférieure aux plans cutanés sous-jacents. Elles seraient aussi la conséquence d'un arrêt de développement au cours de la vie embryonnaire, probablement vers le 4ème mois de la vie intra-utérine.

4°- queues longues, minces, sans vertèbres. Elles seraient dues à l'accroissement de la queue embryonnaire qui a persisté et même s'est accrue, au lieu de s'atrophier.

5°- queues tronquées à forme conique avec contenu osseux et nombre de vertèbres égal à celui des vertèbres coccygiennes. Elles sont dues au développement exagéré des éléments normaux, pendant les derniers mois de la vie intra-utérine.

Parmi tous ces cas, la moitié provient d'Europe, l'autre moitié d'Asie, et on peut donc noter la répartition géographique très large de cette anomalie.

En 1885, BLANCHARD regroupe, en plus de ceux de BARTELS, une douzaine de cas retrouvés chez divers auteurs :

Parmi ceux-ci, les cas du Docteur MAILLET, dont la particularité est qu'ils sont familiaux :

Il cite un jeune marin célèbre par la queue qui terminait sa colonne vertébrale. Son frère présentait la même anomalie.

Dans une autre famille existait la même difformité chez un individu et chez sa soeur.

Enfin, ailleurs, le cas d'un noir de Bornéo porteur d'une queue d'un demi-pied de long, et dont le père présentait la même disposition.

Il conclut en considérant cette anomalie comme héréditaire.

BLANCHARD rapporte :

Le cas du Docteur MONOD de 1869 :

Un garçon de 6 semaines chez qui ce dernier procéda à l'ablation d'une queue de plus de 4 cm.

Le cas du Docteur GREVE de 1878 :

Un garçon né en 1848 dans le Grand Duché d'Oldenbourg et porteur d'une queue de 7,5 cm. de long, couverte de poils et dont l'examen histologique ne montra que la présence de tissu adipeux, artères nombreuses à parois épaisses, l'absence d'os, de cartilage, de corde dorsale.

Il cite encore le cas du Professeur BRAUN de Dorpart :

Un jeune Esthonien de 21 ans porteur d'un appendice caudal de 12 cm avec os.

Celui du Docteur CONE de 1882 :

Petit Chinois de 7 à 8 ans avec une queue de 9 à 10 centimètres de long.

A la même époque, deux cas de ZAEBOROWSKI :

Un appendice caudal de 1 cm de long et un de 5 à 6 cm.

Enfin celui de LISSNER en 1872 :

Chez une fillette présentant une queue avec vertèbres de 12,5 cm.

On peut noter déjà la diversité de ces formes.

SCHAEFER, en 1912, relate 39 cas d'anomalies très hétérogènes.

En 1901, HARTSON rapporte le cas intéressant d'un garçon présentant, outre un appendice caudal sans vertèbre situé à 1 cm au-dessous du coccyx, des malformations congénitales associées :

Les quatre derniers doigts du pied droit étaient plus courts que ceux du pied gauche, et leur extrémité était recourbée, les ongles petits et épais.

Aucun cas identique n'a été signalé dans la famille.

SCHWARZ, en 1912, donne deux photographies d'un garçon bien développé sans aucune autre malformation, présentant un appendice caudal de 5 cm.½, et SCHULTZ, en 1925, rapporte un cas d'un Indo-Chinois de sexe masculin.

FORBIN, en 1926, publie deux cas dans une tribu primitive de l'île Luçon, île de l'archipel des Philippines où, dit-il d'ailleurs que la prolongation externe du coccyx est fréquente dans cette tribu.

En 1927, PIRES de LIMA signale le deuxième cas portugais après MARQUES dos SANTOS :

Il s'agit d'une fillette présentant au-dessous d'une petite fistule en regard des vertèbres coccygiennes un long appendice inséré dans le sillon inter-fessier, à 15 mm au-dessous de la pointe coccygienne.

REYNOLDS, en 1932, rapporte le cas d'un enfant chez qui l'ablation d'une tumeur neurofibromateuse de la région sacrée permit de mettre en évidence un appendice caché dans la tumeur.

De nouveaux cas familiaux ont été décrits par COCKAYNE (1933) :

Celui d'ELISEEF :

Chez une fillette et sa grand'mère, alors que sa propre mère était normale.

Celui d'une famille australienne de Sydney où le père, âgé de 40 ans, son fils de 10

ans et deux de ses filles, âgées respectivement de 3 et 6 ans, avaient un appendice caudal, sans aucune autre malformation.

Un ancêtre de la famille avait présenté la même anomalie.

COCKAYNE conclut à une transmission dominante dans les deux cas, mais de dominance incomplète.

HORNITZI, en 1940, publie l'observation d'une fillette de 2 ans ½ amenée pour une tuméfaction au niveau de la queue de cheval. Elle augmentait de volume et était source de souffrance pour l'enfant. L'examen de la tuméfaction montra qu'elle était composée de vertèbres dont les deux premières étaient plus grosses que la normale. L'ablation entraîna la guérison.

En 1950, BLAXLAND rapporte le cas d'un enfant de sexe masculin que la mère n'a amené consulter qu'à l'âge de 11 mois pour un appendice caudal situé sur le bord postérieur de l'anus, dont l'augmentation commençait à l'inquiéter. Le sphincter anal était normal.

Peut-être est-ce parce qu'elle avait eu un sentiment de honte qu'elle avait voulu cacher cette anomalie. C'est une réaction courante signalée par beaucoup d'auteurs.

JORNS, en 1955, rapporte le cas d'une fillette présentant une longue queue de 5 cm.½ de long, sans squelette osseux, implantée dans la région sacrée.

BATTAGLIA, en 1956, publie un cas intéressant d'un garçon de 3 mois présentant, associée à un appendice caudal, une micromélie brachiale gauche.

Un autre cas avec malformation associée est cité par LUMBERG et coll., en 1962, chez une jeune enfant présentant un appendice caudal implanté sur le bord postérieur de l'anus. Elle était atteinte d'une division palatine du voile mou, et on notait l'existence de deux hémangiomes de la fesse droite. La mère de l'enfant avait, elle aussi, une division palatine.

L'examen histologique de l'appendice montra l'existence, comme dans notre propre observation, d'un hémangiome endothélial situé à la base d'implantation.

En 1966, J. SALET rapporte l'observation d'un nouveau-né de sexe masculin porteur d'un appendice caudal de 4 cm situé en regard de L_5-S_1.

o o

Au total, la longue revue que nous venons de faire des cas retrouvés dans la littérature mondiale permet de mettre en lumière certains points :

Leur fréquence : 170 cas, mais certainement davantage.

Leur répartition géographique : Large, tant en Asie, en Afrique, en Amérique du Sud, qu'en Europe de l'Ouest. Le plus grand nombre d'observations est dû à des auteurs allemands.

Les diverses variétés d'appendice :

- tant sur le plan des dimensions, allant de quelques centimètres à plusieurs centimètres. Sur la croissance en longueur de certains avec l'âge.

- tant sur leur siège : non toujours situés à l'extrémité du coccyx, mais parfois implantés haut dans la région lombaire ou au contraire bas sur le bord postérieur de l'anus.

- sur leur revêtement cutané : pratiquement

toujours aspect de peau normale.

- sur leur contenu :

. Le plus souvent sans squelette osseux, constitué seulement de tissu adipeux avec présence de vaisseaux et ramifications nerveuses, mais sans corde dorsale.

. Plus rarement avec charpente osseuse :

- soit vertèbres surnuméraires,
- soit vertèbres augmentées en taille, mais de nombre normal.

Leur plus grande fréquence semble-t-il dans le sexe masculin.

Enfin leur survenue le plus souvent chez des sujets apparemment normaux.

Dans un petit nombre de cas seulement, des malformations congénitales très diverses sont associées :

- 3 cas chez BARTELS, avec :
  . asymétrie du pénis,
  . étroitesse anormale du sphincter anal,
  . fistule de la vessie et des organes génitaux externes.
- un cas chez HARRISON :
  . bradydactylie du pied droit.
- un cas chez PIRES de LIMA :
  . une fistule cutanée en regard des vertèbres coccygiennes.
- un cas chez SCHAEFFER :
  . avec anencéphalie.
- un cas chez BATTAGLIA :
  . avec micromélie.
- un cas chez LUNDBERG :
  . avec division palatine et hémangiomes cutanés.

- une tumeur associée chez REYNOLDS :

. tumeur neuro-fibromateuse.

Toutes ces malformations sont très hétérogènes. Il est difficile de voir un lien entre elles.

Aucune observation ne relate la notion de prise de médicaments ou de toxiques pendant la grossesse. Dans la plupart des cas, celle-ci s'est déroulée normalement, sans incident.

L'étude du caryotype, de pratique relativement récente par rapport aux cas rapportés, n'a été réalisée que dans une observation, celle de J. SALET, où il était normal.

On ne peut, a priori, éliminer l'hypothèse d'une anomalie chromosomique dans tous les autres cas, d'autant que l'on ne connaît généralement pas la descendance de ces sujets. Mais il semble que la plupart des nouveau-nés ou enfants étaient morphologiquement normaux, ne présentant pas d'anomalies évoquant une maladie comme une aberration chromosomique en particulier. Mais on sait les surprises que peut réaliser l'étude chromosomique.

Sur le plan hérédité, nous avons rapporté des cas familiaux retrouvés dans la littérature :

- Les cas de MAILLET :

Chez deux frères,
Un individu et sa soeur,
Un père et un fils.

- Les cas de COCKAYNE :

Une grand'mère et sa petite-fille,
Un père, son fils, deux de ses filles et un ancêtre de la famille.

- FORBIN signale que la prolongation externe du coccyx est fréquente dans une tribu des Philippines.

Ainsi, certains cas semblent être héréditaires.

Le mode de transmission serait sans doute intermittent, dû à la réapparition de particularités ancestrales restées latentes pendant plusieurs générations. L'anomalie serait probablement déterminée par un facteur génétique. Il s'agirait d'une transmission dominante, mais dominante incomplète.

Nous allons essayer de voir comment, embryologiquement, peut s'expliquer l'existence de l'appendice caudal.

ETUDE EMBRYOLOGIQUE

HIS a été le premier à donner des descriptions de la région caudale de l'embryon humain.

Avant de faire un rappel de l'embryologie normale, il est intéressant de voir quelles explications les différents auteurs ont données de l'existence des appendices caudaux dont ils ont rapporté les cas.

BLANCHARD note que l'embryon humain possède pendant une certaine période un appendice caudal qui ne diffère en rien de celui des embryons des mammifères.

Cet appendice va subir une régression et son atrophie est en rapport, dit-il, avec celle des régions inférieures de la moelle épinière du 3ème au 4ème mois. La queue disparaît parce que la moelle épinière remonte dans son étui et s'arrête au niveau de la deuxième, troisième vertèbre lombaire. Pour lui, si l'ascension de la moelle épinière n'a pas lieu, la queue persiste après la naissance. Il y a un rapport étroit entre ces deux phénomènes.

HARRISON avait déjà rapporté que l'embryon de cinq semaines a une queue et un nombre de vertèbres supérieur à celui de l'adulte : 38 au lieu de 33 ou 34. Les quatre ou cinq dernières sont éphémères. Les trois dernières fusionnent. A la neuvième semaine, le nombre est de 34.

A travers un bref rappel de l'embryologie normale, nous allons voir comment GIROUD et SALET expliquent, grâce à celle-ci, les différentes formes d'appendices caudaux.

Nous nous permettons de rapporter ici leur étude.

L'oeuf humain, après le stade de segmentation, va donner naissance à l'embryon et à ses annexes.

L'embryon, tout d'abord discoïdal et planiforme, va, au stade de gastrulation, devenir ovoïde avec un grand axe correspondant au futur axe crânio-caudal. Il est alors didermique car constitué de deux couches superposées :

- l'ectoblaste primaire qui est superficiel,
- et l'entoblaste.

Des éléments du feuillet superficiel vont s'invaginer en profondeur pour donner le chordo-mésoblaste.

Ainsi sont réalisées les trois ébauches fondamentales qui sont respectivement, de la superficie à la profondeur :

- l'ectoblaste,
- le chordo-mésoblaste,
- l'entoblaste.

Ces feuillets donneront essentiellement :

- L'ectoblaste : le système nerveux et l'épiblaste,

origine des organes des sens, de l'épiderme et de ses dérivés.

- Le chordo-mésoblaste : la chorde et le mésoblaste,

source d'ébauches variées :

. somites,
. néphrotomes,
. lame latérale du coelome.

- L'entoblaste :
  . le revêtement épithélial du tube digestif,
  . de l'arbre respiratoire,
  . et des glandes annexes.

L'embryon planiforme va en s'épaississant présenter un développement important de la région dorsale. Un mouvement d'inflexion et de bascule est réalisé, entraînant ainsi dans la région postérieure l'embryon qui nous intéresse ici, la membrane cloacale sur la paroi centrale. De ce fait, le bourgeon caudal se trouve placé au-dessus et en arrière de la membrane cloacale. Schématiquement, par son activité formatrice, se développe, en arrière et au-dessus de la région cloacale, l'ébauche de l'appendice caudal.

Cet appendice comprend trois feuillets :

- un revêtement ectoblastique et une portion du névraxe,
- un axe chordal et des somites,
- enfin des traces temporaires de l'entoblaste ou intestin post-anal.

Normalement, cet appendice atteint son maximum de développement autour du 43ème jour, ce qui correspond à un embryon de 12 mm environ. Puis il subit une régression et a pratiquement disparu à la fin du 2ème mois.

Il est intéressant de voir comment les différentes parties vont se modifier au cours de la régression :

- Alors que dans la partie proximale, les différents éléments persistent, les somites notamment qui donneront les vertèbres ;

- Dans la partie distale, seules vont subsister des traces du tube nerveux et de la chorde, les somites disparaissent en particulier. Ainsi est réalisé un prolongement tégumentaire qui va disparaître totalement.

Donc normalement, chez l'homme, la partie distale essentiellement cutanée disparaît. C'est à elle que HIS donna le nom de filament caudal et il fut le premier à faire le lien entre sa persistance et l'apparition des appendices caudaux sans squelette osseux du nouveau-né.

La partie proximale persiste seule normalement chez l'embryon humain, avec les ébauches des quatre ou cinq vertèbres coccygiennes.

A quoi correspondent donc les différents appendices caudaux rencontrés chez le nouveau-né ?

Nous avons vu qu'il en existait de plusieurs variétés, mais essentiellement de deux sortes, ceux avec squelette osseux et ceux dépourvus de toute formation osseuse ou cartilagineuse.

Les premiers, qui sont situés dans l'axe vertébral comme une queue normale, sont dus à la non régression de l'appendice caudal avec son système squelettique.

Les autres, de beaucoup les plus fréquents, constitués uniquement de tissu adipeux recouvert d'un épiderme avec des vaisseaux et des ramifications nerveuses, seraient dus à la non régression de la partie distale.

Mais comment expliquer les positions atypiques de ces appendices, non toujours implantés dans l'axe des vertèbres coccygiennes, mais souvent ou plus haut ou plus bas situés ? D'autre part, si la plupart sont en position médiane, certains sont implantés un peu latéralement.

GIROUD et SALET l'expliquent par le fait qu'ils peuvent, au cours de la vie intra-utérine, se déplacer facilement car n'étant rattachés qu'au revêtement cutané :

"Une croissance différentielle du tégument par rapport aux organes axiaux sous-jacents peut,

en effet, déterminer son ascension secondaire. L'on sait que cette région est riche en déplacement de cet ordre ..... l'arrivée des nerfs et des vaisseaux entre les lames vertébrales des dernières lombaires semble compliquer cette interprétation ; on peut envisager cependant qu'il s'agit là d'une innervation secondaire, comme dans le cas de greffe d'organe".

Pour quelles raisons cet appendice persiste-t-il ? puisqu'il s'agit d'un trouble de l'embryogenèse.

La première idée qui vient à l'esprit est naturellement de rechercher l'action d'un agent tératogène au cours de la gestation. Mais en général, celui-ci entraîne un arrêt de développement des ébauches embryonnaires au moment de leur différenciation. Ici il s'agit d'une non régression.

Dans les divers cas rapportés, aucun toxique physique ou chimique n'a été signalé, aucune maladie ne semble avoir atteint les mères de ces enfants pendant la gestation.

Expérimentalement chez l'animal, l'action tératogène de certaines substances a été démontrée sur le phénomène inverse de régression caudale :

- Chez les oiseaux, l'injection d'insuline ou d'autres substances chimiques dans les oeufs entraîne la disparition du croupion de l'animal.

- Chez l'embryon de rat ou de souris : l'action de rayons X ou de vitamine A en excès modifie la partie distale uniquement de la queue. Cette dernière perd ses ébauches vertébrales, n'est plus constituée que par un reliquat cutané à l'intérieur duquel les structures primitives persistent un certain temps : vaisseaux et chorde notamment, puis régresse et disparaît.

En 1960, B. DUHAMEL avait attiré l'attention

sur le fait que les anomalies qui s'associent le plus souvent aux malformations ano-rectales sont celles que l'on rencontre d'une façon constante chez les monstres symeliens. Ces malformations peuvent être reproduites expérimentalement par lésion du pôle caudal de l'embryon.

Ces études ont été développées dans la thèse de J.C. SOYMIE. Ainsi ces auteurs ont défini un "syndrome de régression caudale" à partir de données anatomo-cliniques, les malformations ano-rectales isolées d'une part, les sirènes d'autre part constituant les deux aspects cliniques extrêmes.

Le Professeur GIROUD et ses élèves ont confirmé expérimentalement la réalité de ce "syndrome de régression caudale".

Pour B. DUHAMEL, deux mécanismes différents sont susceptibles d'occasionner des anomalies : "soit une simple exagération du processus normal de la régression de l'appendice caudal, qui perturbera la mise en place du mésenchyme au niveau du périnée, soit un avortement du bourgeon caudal (tel qu'il peut être obtenu lors des expériences de tératogenèse directe) qui réduira ou supprimera la mésenchymation".

Ainsi, l'avortement du bourgeon caudal a pour conséquence la disparition du rectum, du sinus urogénital et des canaux qui y aboutissent.

Des travaux expérimentaux ont pu montrer l'action d'agents tératogènes : telle une infection virale, telle une irradiation pendant la gestation, telles des carences vitaminiques ou des substances chimiques.

Il existe des observations où le mécanisme génétique est indiscutable : DUNN (1947) a eu la surprise de voir apparaître, au cours de travaux génétiques chez des souris d'une race particulière "à queue courte" une série de cinq sirènes parmi

d'autres malformations. Elles provenaient de couples différents mais pouvaient être considérées comme des "cousins germains".

S'il ne s'agit pas d'une action tératogène dans le cas de persistance de l'appendice caudal, y aurait-il alors une cause génétique ?

Certains l'ont pensé ; FISCHER parle de mutations chez l'homme.

Expérimentalement, chez l'animal, des croisements de races de chien sans queue avec des races normales ont permis de mettre en évidence une transmission de type mendélien par l'apparition d'animaux à queue.

Les cas familiaux retrouvés dans la littérature, bien que peu nombreux, plaident pour une transmission héréditaire. Certains auteurs parlent même de transmission dominante incomplète, comme nous l'avons déjà dit plus haut.

Il faudrait donc imaginer une mutation apparaissant chez un individu, déterminant une anomalie chromosomique responsable de la malformation. Cette anomalie pourrait se transmettre dans certains cas. Il s'agirait alors d'une transmission dominante, mais dominante intermittente ou irrégulière.

On sait en effet que des exceptions à la règle de dominance régulière sont expliquées par des notions de pénétrance ou l'expressivité du gène. Si la pénétrance est faible, le pourcentage des sujets qui, porteurs du gène, ont une manifestation quelconque, est peu important.
Si l'expressivité est variable, la façon dont le gène se manifeste peut se faire selon différentes modalités.

Il pourrait donc s'agir ici d'un gène de pénétrance faible ou d'expressivité variable.

Mais pour expliquer certains cas, notamment deux germains atteints alors qu'il n'y a rien dans le reste de la famille, on peut penser qu'il s'agit alors d'une hérédité autosomique récessive.

Or, nous savons que, du fait que parents et enfants du taré sont normaux, la maladie peut apparaître comme sporadique.

Est-ce pour cette raison que la malformation apparaît souvent isolée dans une famille ?

Ce ne sont, bien sûr, que des hypothèses.

Peut-être l'apparition de cas nouveaux dans l'avenir permettra-t-elle de résoudre le problème.

SYNDROME DE KLINEFELTER DU NOURRISSON

ETUDE CYTO-GENETIQUE

1°- Généralités

L'étude du caryotype humain n'a été rendue possible que par la mise au point de techniques particulières permettant d'examiner la garniture chromosomique.

C'est grâce à la culture de tissu que TJIO et LEVAN, en 1956, démontrèrent que l'homme possédait 46 chromosomes.

L'étude du caryotype peut être réalisée par diverses méthodes, dont deux types sont habituellement utilisés :

- culture de fibroblastes in vitro,
- culture sur leucocytes du sang circulant.

LEJEUNE, GAUTHIER et TURPIN mirent au point, en 1959, une technique de culture sur fragment de tissu conjonctif (fascia lata). Ses principes essentiels consistent à obtenir "in vitro" une culture de cellules en couches mono-cellulaires, à accumuler les mitoses puis à bloquer celles-ci en stade de métaphase, à disperser les chromosomes à l'aide d'un milieu légèrement hypotonique.

Les mitoses les plus valables sont sélectionnées, photographiées, et les photographies agrandies. Actuellement, on utilise des cultures de tissus divers, en particulier peau et aponévrose.

Des techniques de culture de cellules sanguines se sont développées à partir du travail de HUNGERFORD et coll. (1959), de MOORHEAD et coll. (1960). Actuellement surtout, en pédiatrie, on utilise souvent des micro-méthodes permettant la culture de lymphocytes à partir de quelques gouttes de sang périphérique, en particulier la méthode mise au point par de GROUCHY (1963).

En 1960, la Conférence internationale de DENVER a fait adopter une classification chromosomique qui est aujourd'hui unanimement acceptée. Une nomenclature à la fois numérale et littérale a été adoptée à la suite des conférences de Londres (1963) et de Chicago (1966). On répartit les chromosomes selon leur taille, la position de leur centromère, la présence ou l'absence de satellites. C'est ainsi que les 22 paires autosomiques sont rangées en sept groupes désignés par lettres de A à G. Les gonosomes sont désignés par les lettres X et Y.

Le corpuscule de Barr ou corpuscule chromatinien a été mis en évidence par BARR et BERTRAM, en 1949, sur le neurone du chat, puis chez un grand nombre d'autres espèces animales et aussi chez l'homme.

Situé à la périphérie du noyau, il n'est visible que dans le sexe féminin, tout au moins dans l'espèce humaine.

On admet aujourd'hui qu'il correspond à un chromosome X inactivé (théorie de LYON, 1962).

Chez l'homme, il existe une coïncidence parfaite entre le nombre de chromosomes X présents chez un individu donné et le nombre de corpuscules de Barr : le nombre de corpuscules de Barr est

égal au nombre de chromosomes X moins 1.

L'examen est réalisé sur simple frottis de muqueuse buccale. Chez la femme normale, le pourcentage de corps de Barr est variable, compris entre 10 % et 50 % des noyaux cellulaires. Chez l'homme X Y, on n'observe pas de corpuscules de Barr.

2°- Caryotype dans le syndrome de Klinefelter.

L'étude du caryotype dans le syndrome de Klinefelter n'a commencé qu'il y a 9 ans à peine. En 1959, Patricia JACOBS et STRONG décrivent pour la première fois un syndrome de Klinefelter avec anomalie du caryotype :

47, XXY

Cette formule constatée est la plus fréquente dans le syndrome de Klinefelter. Elle correspond aux cas simples de syndrome de Klinefelter à symptomatologie habituelle.

Depuis, d'autres caryotypes ont été décrits, correspondant à des syndromes de Klinefelter dont la symptomatologie présente des variations cliniques.

En 1960, MULDAL a rapporté un cas de syndrome de Klinefelter dont la formule chromosomique était :

48, XXYY .

En 1960 aussi, FERGUSON-SMITH a publié le premier cas à formule :

48, XXXY.

En 1961, FRACCARO a observé un caryotype plus complexe :

49, XXXXY.

En 1963, BRAY a publié un cas avec :

49, XXXYY.

Ainsi, une trentaine de cas correspondant à ces caryotypes ont été depuis rapportés (cités par NEIMANN et coll. en 1965).

o o

A côté de ces formes à caryotypes divers, on a décrit un grand nombre de variétés de syndrome de Klinefelter avec mosaïques.

La plus fréquente est celle décrite par FORD, en 1959 :

47, XXY/ 46, XX

Le tableau clinique est celui d'un syndrome de Klinefelter habituel.

En 1961, THOUGH décrit une forme à :

47, XXY/ 46, XY

Le tableau clinique est ici aussi le même que celui du syndrome de Klinefelter sans mosaïque.

Au moins une dizaine d'autres variétés avec mosaïques ont été citées par NEIMANN et coll. (1965). Depuis il y en a certainement plus.

On peut les rapprocher du syndrome de Klinefelter bien que leur nosographie reste à définir avec précision.

Les mosaïques pour gonosomes sont fréquentes par rapport aux caryotypes anormaux homogènes.

PLUNKETT et BARR (1956) ont, les premiers, mis en évidence des masses chromatiniennes dans les noyaux cellulaires de malades atteints de syndrome de Klinefelter. La présence de deux chromosomes X est en parfait accord avec la présence d'un corpuscule chromatinien observé chez les syndromes de

Klinefelter.

Puisqu'il y a correspondance entre un caryotype 47, XXY et une chromatine sexuelle de type féminin, on voit donc l'importance de la simple étude du sexe chromatinien chez le nourrisson chez qui, comme nous le verrons, la symptomatologie est discrète.

3°- Mécanismes

Pour expliquer le mécanisme de formation d'un caryotype à 47, XXY, l'hypothèse la plus habituellement admise est la non-disjonction des gonosomes lors de la méiose ou de la première division de l'oeuf fécondé lorsque le caryotype est homogène. Si elle survient à un stade plus tardif, elle expliquerait la formation de mosaïques.

La cause de ce phénomène est inconnue.

On sait que la méiose, comme l'expliquent BRETON et coll. (1962), comporte deux divisions qui se suivent immédiatement.

- Une mitose réductionnelle par séparation des chromosomes homologues, donnant 2 noyaux contenant n chromosomes, 2 n, étant l'équipement de la cellule germinale initiale.

Si A = 22 autosomes

dans le sexe féminin, les 2 noyaux sont identiques : A + X

dans le sexe masculin, ils sont différents :

A + X

A + Y

- Une mitose équationnelle donnant par division des chromosomes 2 cellules filles strictement identiques.

Une non-disjonction au cours de la première méiose conduira à des gamètes :

A + XX et A dans le sexe féminin
A + XY et A dans le sexe masculin.

Une non-disjonction au cours de la seconde méiose conduira à des gamètes :

A + XX et A dans le sexe féminin

ou A + XX et A) dans le sexe masculin.
A + YY et A)

Cellule germinale	2 A + XX		2 A + XY			
Mitose réductionnelle normale	A+X	A+X	A+X		A+Y	
Mitose avec non-disjonction	A+XX	A	A+XY		A	
Mitose équationnelle normale	A+X	A+X	A+X	A+X	A+Y	A+Y
Mitose avec non-disjonction	A+XX	A	A+XX	A	A+YY	A

On voit qu'il y a deux manières possibles pour que se constitue un oeuf : 47, XXY :

- La fécondation d'un ovule anormal :

A + XX
par un spermatozoïde normal :
A + Y
donnera : 2A + XXY : syndrome de Klinefelter typique.

- La fécondation d'un ovule normal :

A + X
par un spermatozoïde anormal :
A + XY
donnera un oeuf fécondé
A + XXY

Il y a des familles où on a pu marquer l'X grâce à des marqueurs géniques (FRØLAND, 1961). Ceci a été réalisé pour le déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase, et pour le groupe sanguin Xga (RACE et SANGER, 1969). On s'est aperçu ainsi, pour le syndrome de Klinefelter, que c'est la mère qui fournit 2 XX plus souvent que le père ne fournit l'XY.

D'ailleurs l'âge maternel intervient comme dans la trisomie 21, mais à un moindre degré. L'âge moyen est plus élevé que dans la moyenne normale (FERGUSON-SMITH et coll., 1964).

Une autre possibilité de voir apparaître un syndrome de Klinefelter est l'existence, chez les mères, d'un caryotype triplo 47, XXX ou mosaïque 47, XXX/46, XX.

ROSENKRANTZ rapporte, en 1965, le cas de deux syndromes de Klinefelter. Leurs mères avaient respectivement :
- l'une un caryotype à 47, XXX,
- l'autre une mosaïque 47, XXX/ 46, XX.

Une non-disjonction secondaire est rendue responsable de l'apparition du syndrome de Klinefelter 47, XXY.

4°- Fréquence

Les études sur la fréquence ont été faites par MOORE (1959). Il étudie 1911 garçons nouveau-nés. Il trouve 5 fois un corpuscule chromatinien. Dans les mêmes conditions, Mac LEAN et coll. (1961) constatent une anomalie 9 fois sur 3.000 garçons.

La fréquence du syndrome de Klinefelter dans la population générale est évaluée à peu près à 2 pour 1.000. C'est la plus fréquente des anomalies gonosomiques quand on considère les enfants nés vivants. Mais, étant donné que les anomalies chromosomiques représentent 1/4 des avortements sponta-

nés, ce qui est très élevé (BERGER, 1966), et que parmi celles-là il y a peut-être des syndromes de Klinefelter, on peut penser que la fréquence des syndromes de Klinefelter par rapport aux grossesses est peut-être supérieure à 2 pour 1.000.

CLINIQUE DU SYNDROME DE KLINEFELTER DU NOURRISSON

C'est en fait à la puberté que sont manifestes les signes du syndrome de Klinefelter décrit par cet auteur, REIFENSTEIN et ALBRIGHT, en 1942 : testicules petits, gynécomastie bilatérale, azoospermie.

Le diagnostic peut alors être confirmé par la découverte de l'augmentation de l'élimination des gonado-stimulines urinaires et par celle d'une scléro-hyalinose des tubes séminifères et par l'examen cytogénétique et chromatinien.

Mais, chez l'enfant prépubère, comme le rapportent NEIMANN et coll. (1965), la symptomatologie est très estompée. En effet, la période dite infantile est celle où la maladie est le moins reconnue.

Ce n'est pas par la constatation d'anomalies morphologiques que l'on est conduit au diagnostic. Si le rapport entre la longueur des jambes et le tronc est de type plutôt féminin que masculin, ce n'est guère un argument décisif.

Par contre, on peut être amené à évoquer de parti pris la possibilité d'un syndrome de Klinefelter devant un retard psychomoteur. C'est un des signes les plus fréquents et les plus constants. Mais minime chez le nourrisson, il ne devient évident qu'à l'âge scolaire.

Les anomalies des organes génitaux sont difficiles à apprécier avant la puberté. On peut cependant noter, par un examen minutieux, une hypoplasie de la verge et du scrotum, avec un raphé périnéal médian anormalement pigmenté allant de la racine des bourses à la marge de l'anus. Parfois, la migration des testicules n'est pas complète, des cas de cryptorchidies ont été signalés.

Bien rares sont les cas où une malformation à type d'hypospadias conduira à l'examen systématique du caryotype.

Chez des individus porteurs d'aberrations gonosomiques plus complexes que le syndrome de Klinefelter 47, XXY, on a décrit des anomalies osseuses : hypertélorisme avec ou sans fissure palatine, palais ogival, limitation de la pronosupination. Enfin, dans ces cas, l'examen radiologique peut révéler des synostoses radio-cubitales, hypoplasies costales, des coxa-valga.

Les autres malformations sont rares : pyélo-uréthrales et cardiaques.

Chaque signe pris isolément n'a que peu de valeur. Certaines associations, débilité et anomalies génitales, sont évocatrices.

Quant à l'étude des dermatoglyphes, elle a peu d'intérêt en pratique. Les auteurs anglais ont récemment insisté sur les caractéristiques du nombre total de crêtes (Total ridge count).

On voit donc que, dans les cas de syndrome de Klinefelter simple à caryotype XXY, les malformations sont rarement évocatrices chez le nourrisson. On ne saurait trop insister sur l'importance de l'étude de la chromatine qui est l'examen simple et facile à réaliser, à demander devant de petites anomalies pour permettre un diagnostic précoce. Cet examen sera complété par une étude éventuelle du caryotype.

OBSERVATION PERSONNELLE

L'étude du caryotype de notre malade a été réalisée au laboratoire du Professeur LEJEUNE.

Les résultats ont été donnés précédemment au chapitre I.

L'examen réalisé sur sang périphérique a montré : 14 cellules à caryotype XXY
1 cellule incomplète 46, XXY - 1
et une autre cellule à 46, XY

dont on ne peut savoir s'il s'agit ou non d'un artefact.

D'autre part, un des chromosomes du groupe G présente des satellites de taille anormalement développée (G_s +).

Le caryotype réalisé sur tissu (extrémité distale de l'appendice caudal) a montré :

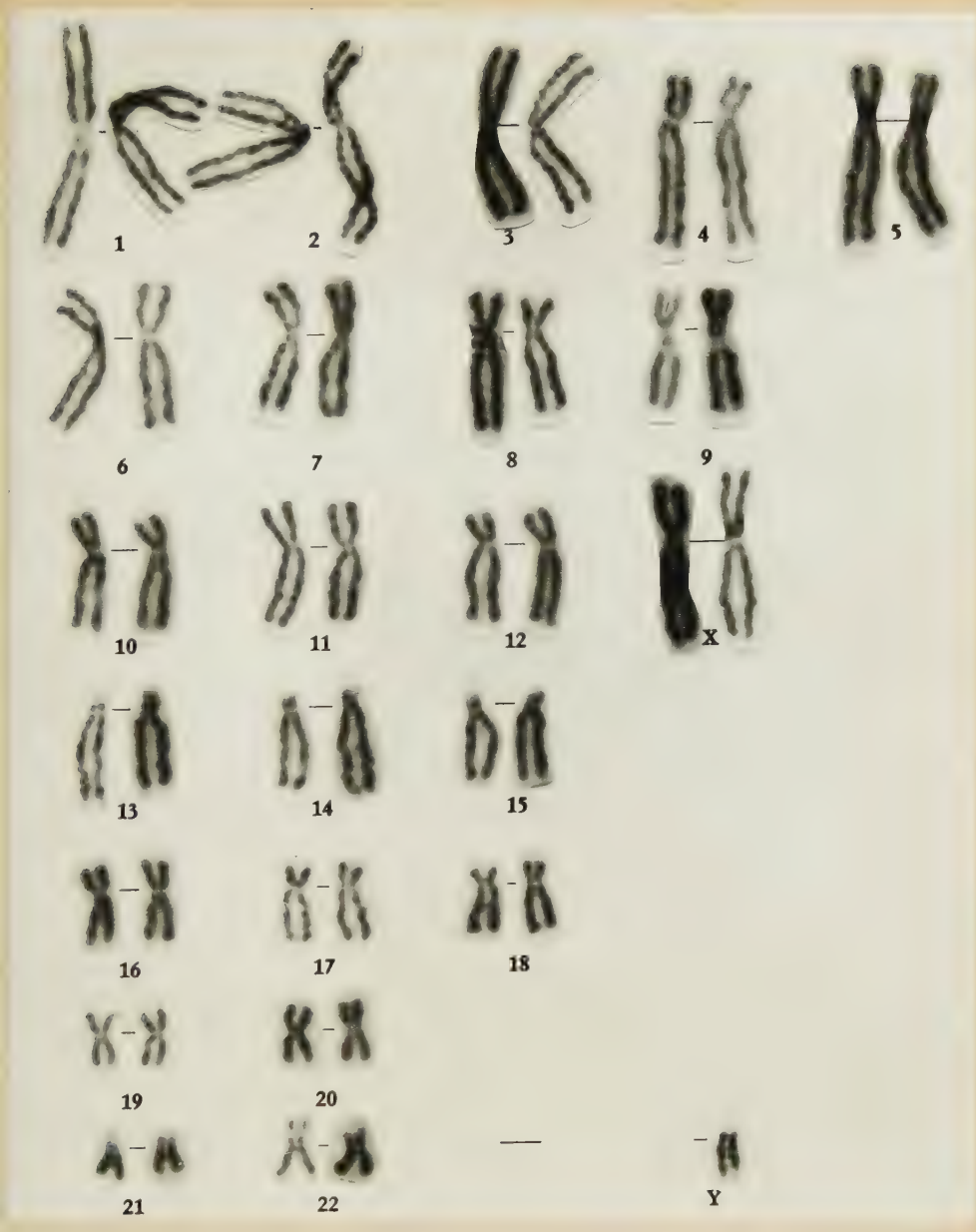
19 cellules à 47, XXY
2 cellules à 46, XY

On peut se demander si ces 2 cellules sont incomplètes ou s'il s'agit de cellules représentant des éléments d'une mosaïque.

L'anomalie du (G_s +) est retrouvée dans les cellules provenant de la culture de tissu.

Le fait que l'on ait trouvé dans le sang une cellule XY et dans le tissu deux cellules XY plaiderait peut-être plutôt en faveur d'une mosaïque que d'un artefact, mais la proportion de cellules à 46 chromosomes est trop faible pour qu'on puisse en être certain.

L'étude de la chromatine a montré, chez notre malade, un résultat correspondant au caryotype XXY = 15 % de cellules avec un corpuscule de Barr sur les cellules en culture de tissu.



Caryotype de l'enfant Stéphane P...
réalisé au Laboratoire de Génétique Fondamentale
à l'Hôpital des Enfants-Malades(*).

(*)- Nous remercions le Professeur J. LEJEUNE
de nous l'avoir confié et de nous avoir permis de
le publier dans cette thèse.

Agrandissement de la paire N° 22
du caryotype de l'enfant Stéphane P...
Satellites géants d'un G.

C'est donc l'examen systématique du caryotype et la demande de l'étude du sexe chromatinien qui nous ont permis de découvrir l'aberration chromosomique dont il est atteint.

Les différents examens ont été réalisés comme nous l'avons dit plus haut, chez les parents de Stéphane.

Le caryotype du père est normal :
16 cellules à caryotype 46 XY ont été étudiées.

Le frottis buccal a montré :
sur 200 cellules examinées, l'absence de corpuscule de Barr.

Chez sa mère, l'étude du caryotype a montré :
14 cellules à caryotype 46, XX
1 cellule 47, XX + C

Le frottis buccal a montré 20 % de cellules porteuses du corpuscule de Barr.

Dans ce frottis, il n'y avait pas de cellule porteuse de double corpuscule.

Ce résultat négatif est contre l'hypothèse d'une constitution mosaïque 46, XX/ 47, XXX.

L'anomalie (G^s +) a été également retrouvée dans les cellules de la mère. Il est à remarquer qu'aucun des membres de la famille n'est porteur d'un appendice caudal. On ne peut donc, a priori, faire aucune relation entre le (G^s +) et l'apparition de l'appendice caudal. D'autant plus que cette anomalie (G^s +) se voit dans certains cas. On ne sait à quoi elle est due. Elle se voit :
- chez des sujets normaux et
- chez des sujets présentant des anomalies diverses.

Sa signification n'est pas déterminée à l'heure actuelle.

On parle souvent d'aspect inhabituel ou de "variant" (POLANI, 1969).

Dans le cas présenté ici, il ne peut être entièrement exclu que l'anomalie (G_- +) n'ait pu favoriser l'apparition du syndrome de Klinefelter par un éventuel effet inter-chromosomique comme le suggère le Professeur LEJEUNE :

"La présence d'un gros satellite sur l'un des G chez Madame P... et son fils pose le problème d'un éventuel effet inter-chromosomique. Dans ces conditions, le risque de réapparition d'une tare identique ou différente est probablement plus élevé dans la descendance de cette femme qu'il n'est habituel de le voir chez les fratries comportant un Klinefelter".

LEJEUNE a rapporté, en 1961, un cas caractérisé par une formule XXY avec une fusion de deux télocentriques XXY + fusion DD.

Cette translocation a été retrouvée chez le père qui était normal, alors que l'enfant avait un syndrome de Klinefelter.

On connaît des cas d'association de syndrome de Klinefelter à d'autres anomalies chromosomiques, comme la trisomie 21.

On ne connaît pas de cas d'appendice caudal associé à un syndrome de Klinefelter.

Mais on doit insister sur le fait que, parmi les 170 cas rapportés, seul le dernier a eu un examen cytogénétique.

Il n'y a pas de critère clinique de syndrome de Klinefelter chez le nourrisson, comme nous avons pu le voir. Des études cytologiques, dans les cas d'appendices caudaux rapportés dans la littérature, auraient été nécessaires, mais pour le plus grand nombre d'entre eux, leur date de survenue est antérieure à celle des découvertes récentes de la génétique.

On ignore les rapports, s'ils existent, entre cette malformation anatomique et l'aberration chromo-

somique. Si la première pourrait être due à une mutation, c'est-à-dire à une erreur d'ordre qualitatif portant sur un seul gène, la deuxième est due à une erreur d'ordre quantitatif portant sur un chromosome entier.

Etant donné que l'on ne connaît pas la fréquence de l'appendice caudal dans la population générale, on ne peut pas calculer la probabilité d'avoir l'association des deux. Mais comme, de toute façon, la fréquence de l'appendice caudal est certainement beaucoup plus rare que le syndrome de Klinefelter, la probabilité d'association du fait du hasard seul est sans doute très faible.

C O N C L U S I O N S

Nous rapportons, dans ce travail, l'observation d'un nouveau-né porteur d'une malformation congénitale très rare, un appendice caudal, et d'une aberration chromosomique, un syndrome de Klinefelter.

Nous n'avons relevé que 170 cas d'appendices caudaux dans la littérature mondiale. Ce sont surtout des auteurs allemands qui se sont intéressés à cette anomalie. La première publication remonte à 1884. Auparavant, les observations ne semblent pas avoir été "publiées".

Nous avons vu comment la persistance de cet appendice sans squelette osseux était expliquée par un trouble de l'embryogenèse. Il s'agit d'une non-régression de la partie distale de l'ébauche caudale qui existe normalement chez l'embryon au 43ème jour, et qui disparaît habituellement à la fin du deuxième mois.

Sa position ectopique, puisqu'il n'est pas implanté dans le prolongement de l'axe vertébral mais plus haut dans la région lombo-sacrée, et para-médiane, peut être expliquée par des phénomènes de croissance différentielle du tégument par rapport au squelette vertébral.

Quant à l'existence de filets nerveux, elle serait interprétée comme due à une colonisation secondaire de cet appendice caudal, comme le pense le Professeur GIROUD.

Nous avons essayé de rechercher la cause de ce trouble de l'embryogenèse. Les cas d'appendices caudaux retrouvés dans la littérature apparaissent généralement comme isolés. On ne retrouve jamais la notion d'agent tératogène pouvant avoir induit la malformation. Quelques cas sont associés à d'autres malformations, mais celles-ci sont trop hétérogènes pour qu'on puisse trouver un lien entre elles.

Quelques cas semblent familiaux, ce qui suggère une transmission héréditaire.

Leur trop petit nombre ne permet pas de déterminer plus avant leur mode de transmission éventuel.

L'association de cette malformation à un syndrome de Klinefelter n'a jamais été rapportée auparavant à notre connaissance. Mais il faut signaler que le caryotype n'a été déterminé que dans un seul cas d'appendice caudal, autre que le nôtre. On ne peut donc, a priori, éliminer la possibilité d'aberration chromosomique chez les sujets porteurs de cette malformation puisqu'il s'agit essentiellement de nourrissons, et l'on sait qu'à cet âge le diagnostic de syndrome de Klinefelter est très souvent méconnu.

L'autre anomalie du caryotype de notre petit malade, la présence de satellites géants sur l'un des G, a été retrouvée chez sa mère.

Il ne peut être exclu que cette anomalie n'ait pu favoriser l'apparition, comme le suggère le Professeur LEJEUNE, du syndrome de Klinefelter par un éventuel effet inter-chromosomique.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

Julien MARIE

B I B L I O G R A P H I E

1- BARTELS M.- Die Geschwanzten menschen.- Arch. Anthropol., 1884, 15, 45_132.

2- BATTAGLIA S., PARISIO B.- Sulla appendice cadiale nell' uomo.- Folia hered. path., 1958, 7, 1, 1-6.

3- BERGER R.- Techniques d'études des chromosomes humains et indications de leur mise en oeuvre. - Revue du Praticien, 1965, 15, 281-285.

4- BERGER R.- Dermatoglyphes et anomalies chromosomiques constitutionnelles.- Annales de Pédiatrie, Paris, 1965, 41, 21/5, 1323-1325.

5- BERGER R.- Chromosomes et avortements spontanés. - Semaine des Hôpitaux, Paris, 1966, 42, N° 19, 1204-1206.

6- BIDAS Y.- A propos de l'existence d'un appendice caudal chez un nouveau-né.- Thèse Médecine, Paris, 1964, 687.

7- BLANCHARD R.- L'atavisme chez l'homme.- Rev. Anthrop., 1885, 8, 425-492.

8- BLAXLAND P.J.- A vestigial tail.- Brit. Med. J., 1950, 2, Oct. 14, 870-871.

9- BRETON A., PONTE C., GAUTIER B., DEBRUXELLES P.- Les anomalies de la détermination et de la différenciation sexuelles. Physio-pathologie. Moyens d'étude. Classifications.- Médecine Infantile, 1962, 1, 5-24.

10- COCKAYNE E.A.- Inheritance of abnormalities of the skin and its appendages.- London, Milford, 1933, X, 346.

11- DUHAMEL B.- From the mermaid to anal imperforation. The syndrome of caudal regression.- Archives of disease in childhood, London, 1961, 36, 186, 152-155.

12- DUHAMEL B., HAEGEL P., PAGES R.- Morphogenèse pathologique. "Des monstruosités aux malformations".- Paris, Masson, 1966, 143-175.

13- DUNN - Jl. Experim. Zool., 1947, 104.

14- FERGUSON-SMITH M.A., MACK W.S., ELLIS P.M., DICKSON M., SANGER R., RACE R.R.- Parental age and the source of the X chromosomes in XXY Klinefelter's syndrome (letter to the editor). - Lancet, London, 1964, 1, 7323, 4, 46.

15- FISCHER E.- Genetik und Stammesgeschichte der menschlichen Wirbelsäule.- Biol. Zentralbl., 1933, 53, 203.

16- FORBIN V.- Etrange anomalie chez une tribu des Philippines.- Presse Méd., 1926, Nº 7, 108-109.

17- FRØLAND A.- A simplified method for making chromosome preparations from skin biopsies.- Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica, København, 1961, 53, 3, 319-320.

18- GATES R.R.- Human genetics.- Macmillan Company New-York, 1946, 1, 501-503.

19- GIROUD A., LELIEVRE A.- Eléments d'embryologie. Paris, Le François, 1948.

20- GIROUD A., SALET J., PERNET-ROBERT J.- L'appendice caudal du nouveau-né.- Arch. Franç. Pédiatrie, 1966, 23, 5, 603-611.

21- GROUCHY J. de, JOSSO N., LAMY M., FREZAL J., NEZELOF C., FEINTUCH G.- Syndrome de Klinefelter chez un nourrisson hypospade. Caryotype à 46 chromosomes.- Annales de Pédiatrie, 1963, 39, 17/4, 785-789.

22- GROUCHY J. de, LAMY M., ROUBIN M.- Etude du caryotype humain à partir d'une culture de leucocytes.- Annales de Pédiatrie, Paris, 1963, 39, 17/4, 800.

23- HARRISON R.G.- On the occurrence of tail in man. - Johns Hopkins Hosp. Bull., 1901, 12, 96-101.

24- HORNITZI P.- Ein fall des Wirbelschwanzer bei einem Kinde.- Zentralbl. Chir., 1940, 67, 23, 1051-1056.

25- HUNGERFORD D.A., DONNELLY A.J., NOWELL P.C., BECK S.- The chromosome constitution, of a human phenotypic intersex.- Amer. J. Hum. Gen., 1959, 11, 215.

26- JACOBS P.A., STRONG J.A.- A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism.- Nature, London, 1959, 183, 4657, 31, 302-303.

27- JORNS G.- Uber die Schwanzbilgung beim Menschen. - Sbl. allg. Pathol. anat., 1955, 93, 6-7, 259-261.

28- KLINEFELTER H.F., REIFENSTEIN E.C., ALBRIGHT F.- Syndrome characterised by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism and increased excretion of follicule stimulating hormone.- J. Clin. Endocr., 1942, 2, 615.

29- LE DOUBLE A.F. et HOUSSAY F.- Les velus. Paris, Vigot, 1912, 119-132.

30- LEJEUNE J., GAUTHIER M., TURPIN R.- Les chromosomes humains en culture de tissus.- Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Acad. des Sciences, Paris, 1959, 248, 602-603.

31- LUNDBERG G.D., PARSONS B.W.- A case of a human tail.- Am. Journ. Dis. Child., 1962, 104, N° 1, 72-73.

32- LYON M.F.- Sex chromatin and gene-action in the mammalian X-chromosome.- Am. J. Hum. Genet., 1962, 14, 135-148.

33- MAC LEAN N., HARNDEN D.G., COURT BROWN W.M.- Abnormalities of sex chromosomes constitution in newborn babies.- Lancet, 1961, ii, 406.

34- MOORE K.L.- Sex reversal in newborn babies.- Lancet, 1959, 1, 7066, 217-219.

35- MOORHEAD P.S., NOWELL P.C., MELLMAN W.J., BATTIPS D.M., HUNGERFORD D.A.- Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood.- Exper. Cell. Research, New-York, 1960, 20, 3, 613-616.

36- NEIMANN N., PIERSON M., GILGENKRANTZ S., DUPREZ A.- Le syndrome de Klinefelter.- XXème Congrès Assoc. des Pédiatres Lang. Franç., Nancy, 1965, 3, 99-138.

37- PIRES DE LIMA J.A.- Queue de cochon chez une enfant.- Soc. Anthrop., Paris, 1925, 28, 58-60.

38- PLUNKETT E.R., BARR M.L.- Testicular dysgenesis affecting the semineferous tubules principally, with chromatin-positive nuclei.- Lancet, 1956, 2, 853.

39- POLANI P.E.- Autosomal imbalance and its syndromes, excluding down's.- British Medical Bulletin, 1969, 25, 1, 81-93.

40- RACE R.R., SANGER R.- X and sex-chromosome abnormalities.- British Medical Bulletin, 1969, 25, 1, 99-103.

41- REYNOLDS R.J.- A case of occult tail.- Brit. J. Radiol., 1932, 5, 457.

42- ROSENKRANTZ W.- Klinefelter-syndrom bei Kindern von Frauen mit Geschlechtschromosomem-Anomalien.- Helvet. Paediat. Acta, Basel, 1965, 20, Nº 4, 359-368.

43- SCHAEFFER O.- Beitrag zur aetiologie der Schwanzbildungen beim Menschen.- Arch. f. Anthrop., 1892, 20, 189.

44- SCHULTZ A.H.- Embryological evidence of the evolution of man.- J. Wash. Acad. Sci., 1925, 15, 247.

45- SCHWARZ D.- Beitrag zur Kenntnis des geschwänzten Menschen.- Münch. Med. Woch., 1912, 59, 928.

46- SOYMIE J.C.- De la sirène à l'imperforation anale.- Thèse Méd. Paris, 1960, N° 606.

47- TOURAINE A.- L'hérédité en médecine.- Paris, Masson, 1955, 667.